

Doświadczenia polskich ośrodków zajmujących się leczeniem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni.

Clinical, multicenter treatment of patients with spinal muscular atrophy - the experience in Poland

Magdalena Ogrodnik* , Dariusz Chmielewski* , Anna Szvinge* , Maria Mazurkiewicz-Beldzińska** , Anna Kostera-Pruszczyk*** , Wojciech Giza**** , Małgorzata Szymańska***** , Karina Kierkus-Dłużyńska***** , Anna Łusakowska*** , , Adrianna Wójcik***** , Anna Frączek*** , Elżbieta Czyżyk***** , Joanna Michalska***** , Magdalena Chrościńska-Krawczyk***** , Jacek Pilch***** , Katarzyna Kotulska-Józwiak* 

*Klinika Neurologii i Epileptologii, Instytut „Pomnik - Centrum Zdrowia Dziecka” Al. Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa

**Klinika Neurologii Rozwojowej, Gdański Uniwersytet Medyczny

***Klinika Neurologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

****Open Pharma House wojciech.giza@oph.com.pl

*****Klinika Neurologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 im. Prof. Stanisława Szyszko Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

*****Oddział Neurologiczny, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

*****Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie Collegium Medicum

*****Klinika Neurologii Dziecięcej i Pediatrii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

*****Klinika Neurologii Wieków Rozwojowego, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

*****Klinika Neurologii Dziecięcej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

*****Klinika Neurologii Dziecięcej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

DOI:10.20966/chn.2021-2022.60.483

STRESZCZENIE

Rdzeniowy zanik mięśni (Spinal Muscular Atrophy, SMA) jest genetycznie uwarunkowanym postępującym schorzeniem charakteryzującym się przedwczesnym obumieraniem komórek ruchowych rdzenia kręgowego, którym szacunkowo w Polsce dotkniętych jest obecnie ok. 1200 osób. W pracy zaprezentowana jest analiza odpowiedzi na zaproponowaną przez autorów ankietę badawczą, która została rozesłana do ponad 30 krajowych ośrodków leczących SMA, zarówno u pacjentów dorosłych jak i dotkniętych nią dzieci. Zgromadzone dane o blisko 247 leczonych w Polsce pacjentów dorosłych oraz 286 dzieci, pozwoliły przy użyciu zaawansowanych narzędzi statystycznych, na wyciągnięcie istotnych wniosków dotyczących obecnej sytuacji terapeutycznej SMA w skali kraju. Ustalono rozkład wiekowy pacjentów z SMA i na jej podstawie wyznaczono zmiany wartości średniej masy ciała i jej mediany w zależności od typu SMA i liczby kopii genu SMN2. Przeanalizowano zależność występowania skoliozy oraz czynników ryzyka jej wystąpienia u pacjentów z SMA. W tym kontekście przedstawiono również dane dotyczące obecnych metod leczenia pacjentów, w szczególności z wykorzystaniem nusinersenu i wskazano główną przyczynę zaprzestania terapii tym preparatem. Dane przedstawione w pracy mogą być przydatne w optymalizacji oraz ocenie skuteczności leczenia. Jednocześnie praca nakreśla podstawowy obraz doświadczenia pacjenta i opiekuna z SMA w erze po leczeniu, w tym zmiany jakości życia z roku na rok w wyniku stosowania nowych terapii i lepszej opieki stanu zagrożenia życia. Celem pracy jest podsumowanie informacji na temat dotychczas opublikowanych objawów neurologicznych COVID-19 w populacji pediatrycznej, ocena możliwych patomechanizmów ich powstawania oraz porównanie z objawami występującymi u dorosłych.

Słowa kluczowe: rdzeniowy zanik mięśni, SMA, opieka, leczenie, nusinersen, skolioza, komplikacje, przebieg choroby, kopie SMN2, demograficzne dane, cechy kliniczne, optymalizacja leczenia, analiza statystyczna

ABSTRACT

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a genetically determined progressive disease characterized by the premature death of motor cells of the spinal cord, which currently affects approximately 1,200 people in Poland. The study presents an analysis of responses in the research questionnaire sent to over 30 national centers treating SMA, both in adult and children patients. The collected data on 247 adult patients and 286 children treated in Poland was processed with advanced statistical tools. The aim was to draw significant conclusions about the current therapeutic situation of SMA patients in the country. The age distribution was determined. The changes in average and median body weight were established depending on the type of SMA and the number of SMN2 gene copies. The relationship between scoliosis occurrence and risk factors for its occurrence in patients with SMA was analyzed. In this context, data on the current methods of treating patients, particularly with the use of nusinersen, was presented and the main reason for discontinuing the medication was indicated. Finally, the work outlines a basic picture of the patient's and caregiver's experience with SMA in the post-treatment era, including changes in quality of life, year by year, due to new therapies and better care.

Key words: spinal muscular atrophy, SMA, healthcare, nusinersen, treatment, scoliosis, complications, burden of illness, age, SMN2 copies, demographics, clinical features, medication optimization, statistical data analysis

WSTĘP

Rdzeniowy zanik mięśni (Spinal Muscular Atrophy, SMA; ICD10: G12) jest genetycznie uwarunkowanym postępującym schorzeniem charakteryzującym się przedwczesnym obumieraniem komórek ruchowych rdzenia kręgowego. W związku z wprowadzeniem badań przesiewowych noworodków w Polsce znane są obecnie dane dotyczące częstości występowania choroby w naszej populacji. Jest to około 1 na 7000 noworodków, co odpowiada opublikowanym danym niemieckim [1]. Liczba chorych w Polsce szacowana jest na około 1200 osób [2, 3].

Rdzeniowy zanik mięśni spowodowany jest mutacją w genie SMN1, kodującym białko SMN, którego niedobór powoduje postępujące uszkodzenie komórek ruchowych rdzenia kręgowego i objawy choroby, czyli przede wszystkim osłabienie i zanik mięśni [4, 5]. Białko SMN jest kodowane również przez drugą, centromerową kopię genu SMN, czyli gen SMN2. Gen ten jednak wskutek niewielkiej zmiany odpowiada za produkcję niewielkiej ilości stabilnego białka. Równocześnie jednak ilość ta może być różna, gdyż gen SMN2 może być zwielokrotniony. Większa liczba kopii genu SMN2 wiąże się zazwyczaj z późniejszym początkiem i wolniejszym postępem objawów SMA [6,7].

Objawy SMA, czyli osłabienie, zanik i wiotkość dotyczą wszystkich mięśni, także oddechowych, mogą jednak rozpocząć w różnym wieku i rozwijać w różnym tempie. Historycznie w przebiegu naturalnym choroby wyodrębniano 5 typów choroby w zależności od wieku, w jakim u pacjenta wystąpią objawy i jego najlepszemu stanowi funkcjonalnemu [8,9]. Podział ten obejmuje postać „zero” - najwcześniejszą i najostrzej przebiegającą, charakteryzującą się objawami wiotkości i osłabienia mięśni, a najczęściej także niewydolnością oddechową od urodzenia [10,11]. Typ 1 SMA jest najczęstszy. Rozpoznaje się go, gdy pierwsze objawy widoczne są u niemowlęcia przed 6 miesiącem życia i przed osiągnięciem umiejętności samodzielnego siedzenia. SMA typu 1 jest szybko postępujący; większość dzieci wymaga wentylacji mechanicznej już w pierwszym roku życia [12-15]. Ten typ SMA był do niedawna najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczyną śmiertelności niemowląt. Wdrożenie rehabilitacji, wentylacji mechanicznej, żywienia dojelitowego pozwala na wydłużenie życia chorych dzieci, dzięki czemu w ostatnich dekadach rosła liczba pacjentów z SMA typu 1, którzy przeżywają do wieku dorosłego. W ostatnich latach leczenie zmieniające przebieg naturalny SMA radykalnie poprawiło rokowanie w SMA typu 1 [16-19].

Typ 2 SMA rozpoznaje się u pacjentów, u których pierwsze objawy wystąpiły między 7 a 18 miesiącem życia, czyli po osiągnięciu przez pacjenta umiejętności samodzielnego siedzenia a przed osiągnięciem samodzielnego chodzenia. Ta postać choroby postępuje wolniej, jednak część pacjentów wymaga w ciągu kilku pierwszych lat życia wsparcia oddechowego. Objawem częstym w SMA typu 2 jest szybko rozwijająca się skolioza [20-22]. U dzieci, u których pierwsze objawy SMA wystąpiły po osiągnięciu samodzielnego chodzenia rozpoznaje się typ 3 SMA [23,

24]. Typ 4 z kolei rozpoczyna się w wieku dorosłym; jest to bardzo rzadko występujący typ SMA [25].

W 2016 roku pojawiły się pierwsze możliwości leczenia zmieniającego naturalny przebieg SMA. Nusinersen (Spinraza®) jest to oligonukleotydem antysensownym zwiększającym produkcję białka SMN przez gen SMN2 [17,26]. Lek został zarejestrowany w Europie, a więc i w Polsce w szerokim wskazaniu: rdzeniowy zanik mięśni. W Polsce jest w takim wskazaniu refundowany w ramach programu lekowego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Nusinersen jest podawany drogą nakłucia lędźwiowego, w dawce 12 mg niezależnie od wieku pacjenta, jego wagi i zaawansowania choroby. Pierwsze trzy dawki podaje się w odstępach dwutygodniowych, kolejną po miesiącu, a każdą następną co 4 miesiące [18]. Lek jest dobrze tolerowany, a jego działania niepożądane związane są najczęściej z drogą podania. Nakłucie lędźwiowe celem podania nusinersenu u starszych dzieci i osób dorosłych może być problematyczne ze względu na nasiloną skoliozę [27]. Czasami do podania leku konieczne jest znieczulenie ogólne i kontrola radiologiczna (najczęściej tomografia komputerowa),

W 2019 roku w USA, a w 2021 roku w Europie zarejestrowano rysdyplam (Evrysdi®), który jest także modyfikatorem składania mRNA dla genu SMN2, dzięki czemu w oparciu o ten gen powstaje więcej prawidłowego białka. Nie jest jednak oligonukleotydem antysensownym, tylko małą cząsteczką modyfikującą splicing RNA [28,29]. Lek jest podawany doustnie w formie roztworu, codziennie. W Europie rejestracja leku nie obejmuje dzieci poniżej 2 miesiąca życia. Rysdyplam nie jest obecnie w Polsce refundowany, jego dostępność ogranicza się do uczestnictwa w badaniach klinicznych, programu wczesnego dostępu (grupa 50 pacjentów) oraz korzystania z procedury ratunkowego dostępu do leku (RDTL).

Trzecim z zarejestrowanych leków na SMA jest onasemnogen abeparwonek (Zolgensma®), czyli terapia genowa. Lek ten dostarcza prawidłową kopię genu SMN1 za pomocą wektora adenowirusowego (adeno associated virus serotype 9; AAV-9) [30-32]. Lek jest podawany doustnie, raz w życiu. Rejestracja obejmuje dzieci do 2 roku życia (w USA) lub ważące do 21 kg (w Europie, przy czym nie zaleca się stosowania leku u dzieci ważących ponad 13,5 kg). Terapia genowa nie jest refundowana; jest dostępność w Polsce ogranicza się do komercyjnego podawania leku oraz niewielkiej grupy pacjentów zakwalifikowanych do programu wczesnego dostępu, a także kilkorga dzieci uczestniczących w próbach klinicznych.

Poza leczeniem wpływającym na przebieg naturalny choroby, pacjenci powinni być objęci wielospecjalistyczną opieką, obejmującą rehabilitację, wspomaganie oddechowe i żywieniowe, leczenie ortopedyczne i inne, dostosowane do potrzeb indywidualnych pacjentów [33-35].

Pojawienie się leczenia przyczynowego w SMA nie tylko spowodowało zmianę rokowania w tej do niedawna śmiertelnej lub bardzo ciężkiej chorobie, ale zmieniło także zakres świadczeń zdrowotnych, których pacjenci z SMA wymagają. W związku z programem lekowym i te-

rapia nusinersenem konieczne są powtarzane hospitalizacje pacjentów oraz liczne wymagane programem konsultacje. Terapia rysydylamem także łączy się z koniecznością wizyt pacjentów, choć mogą się one odbywać w trybie ambulatoryjnym. Terapia genowa jest podawana w ramach hospitalizacji.

Obecnie 32 ośrodki w Polsce prowadzą program leczenia SMA.

Cel pracy

Celem pracy była charakterystyka grup chorych na SMA ze szczególnym uwzględnieniem problemu skoliozy i jej wpływu na możliwość leczenia SMA u pacjentów pozostających pod opieką w ośrodkach prowadzących terapię w ramach programu lekowego oraz w ramach innego sposobu finansowania.

Metodyka

Badanie zostało przeprowadzone w Polsce w okresie stycznia do marca 2021 r. Do badania zaproszono lekarzy mających pod swoją opieką przynajmniej 5 pacjentów z SMA. Każdy z uczestników wypełniał kwestionariusz badawczy oraz wypełniał dzienniczki dotyczące pacjentów. Kwestionariusz badawczy zawierał pytania na temat ośrodka prowadzącego leczenie, liczby pacjentów leczonych poszczególnymi lekami (Tab. I)

Dzienniczki miały na celu raportowanie konkretnych problemów związanych z SMA w oparciu o dokumentację medyczną, w tym typ choroby, masę ciała, problem skoliozy, wyniki badania funkcjonalnego w różnych skalach, a także stosowane leki.

Pytania, dla których odpowiedzi zostały zakwalifikowane jako ilościowe, przedstawiono za pomocą podstawowych statystyk opisowych (średnia i odchylenie standardowe, mediana, kwartyle oraz wartości minimalne i maksymalne). Parametry jakościowe zostały scharakteryzowane przez liczbę wystąpień danej kategorii oraz odpowiadającą jej wartość procenta. Porównania procentów wykonano za pomocą testu chi-kwadrat. Ten sam test został użyty do zweryfikowania związku między dwoma pytaniami o charakterze jakościowym, o ile liczebności oczekiwane nie były mniejsze od 5 – w takich przypadkach wykorzystano dokładny test Fishera. Dla zweryfikowania bardziej szczegółowych zależności między parametrami jakościowymi, wykonano dodatkowo jednoczynnikową regresję logistyczną. Porównanie odpowiedzi na pytania o charakterze ilościowym dokonano za pomocą nieparametrycznego testu Manna-Whitney'a, we wszystkich analizach przyjęto poziom istotności statystycznej $p = 0,05$. Przedstawione obliczenia statystyczne zostały wykonane w programie STATISTICA v. 13 oraz pakiecie R (R Core Team (2018),

Tabela I. Kwestionariusz dotyczący ośrodka i charakterystyki leczonych pacjentów.

Table. I. Site and Patient Characteristics Questionnaire.

Liczba osób aktualnie leczonych
Aktualne postępowanie terapeutyczne:
Leczeni w ramach Programu lekowego B.102
Leczeni w ramach badań klinicznych
Leczeni w innym trybie finansowania terapii
Aktualnie nieleczeni
Liczba osób aktualnie leczonych przez ankietowanych
Roczna liczba rozpoznań SMA?
Typ SMA nowo rozpoznanych chorych
Typ 0
Typ 1
Typ 2
Typ 3
Typ 4
Pacjenci przedobjawowi
Ilu spośród nowo rozpoznawanych w ciągu roku chorych na SMA danego typu spełnia kryteria włączenia do Programu lekowego B.102?
Typ 0
Typ 1
Typ 2
Typ 3
Typ 4
Pacjenci przedobjawowi
Ile osób ogółem jest aktualnie leczonych nusinersenem

Proszę teraz rozdzielić leczonych w Pana/ią OŚRODKU nusinersenem według typu SMA
Typ 0
Typ 1
Typ 2
Typ 3
Typ 4
Pacjenci przedobjawowi
U ilu spośród chorych leczonych nusinersenem w Pana/i OŚRODKU zakończono już terapię tym lekiem?
W oparciu o Pana/i wiedzę i doświadczenia, jak Pan/i szacuje, u jakiego odsetka chorych na SMA nie jest w ogóle możliwe rozpoczęcie leczenia nusinersenem z uwagi na brak możliwości wykonania nakłucia lędźwiowego lub podpotylicznego? †
Ilu ma Pan/i obecnie pod swoją opieką chorych na SMA nieleczonych nusinersenem z powodu braku możliwości wykonania nakłucia lędźwiowego lub podpotylicznego?
W oparciu o Pana/i wiedzę i doświadczenia, jak Pan/i szacuje, u jakiego odsetka chorych na SMA leczonych nusinersenem, preparat ten podawany jest dooponowo przez nakłucie podpotyliczne, z powodu braku możliwości wykonania nakłucia lędźwiowego?
Ilu ma Pan/i obecnie pod swoją opieką chorych na SMA chorych leczonych nusinersenem, u których preparat ten podawany jest dooponowo przez nakłucie podpotyliczne, z powodu braku możliwości wykonania nakłucia lędźwiowego?
Jak Pan/i ocenia potrzebę udostępnienia polskim chorym na SMA możliwości leczenia risdiplamem w ramach programu lekowego? †
W przypadku pełnej swobody wyboru pomiędzy nusinersenem a risdiplamem, u jakiego % pacjentów, u których ROZPOCZYNAJE się leczenie modyfikujące przebieg choroby wprowadziłby/aby Pan/i każdy z tych leków? †
Nusinersen
Rysdyplam
W przypadku pełnej swobody wyboru pomiędzy nusinersenem a risdiplamem, u jakiego % pacjentów OBECNIE LECZONYCH nusinersenem wprowadziłby/aby Pan/i risdiplam? †

R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, Available online at <https://www.R-project.org/>

Wyniki

W projekcie udział wzięło 12 lekarzy (5 leczących pacjentów dorosłych i 7 leczących dzieci i młodzież). W sumie ośrodki, z których pochodziły raporty i eksperci, miały pod opieką 533 pacjentów z SMA, w tym 286 dzieci (53,7% wszystkich leczonych) oraz 247 dorosłych (46,3%). Charakterystykę pacjentów opisanych w ankietach przedstawia Tabela II.

Najczęściej stosowanym lekiem był nusinersen (376 osób, 70,5%). Spośród wszystkich dzieci ten lek stosuje 226 osób (79% ogółu wszystkich pacjentów pediatrycznych), zaś wśród dorosłych nusinersen stosuje 192 osoby (77,7% wszystkich dorosłych pacjentów SMA). Poza nusinersenem, 77 osób (14,5%) jest leczonych innymi lekami w ramach badań klinicznych, natomiast 39 osób (7,3%) korzysta z innych trybów finansowania różnych terapii. Aktualnie nieleczonych było 41 pacjentów (7,7% ogółu raportowanej grupy). Istotnie statystycznie różnice w aktualnym postępowaniu terapeutycznym ($p < 0,0001$) są obserwowane w przypadku leczenia w innym trybie finansowania i braku leczenia: z innego trybu finansowania korzystają głównie dzieci (38 pacjentów pediatrycznych (16,4% wszystkich leczonych dzieci) oraz 1 dorosły (0,4% leczo-

nych dorosłych), zaś brak leczenia zdecydowanie częściej dotyka dorosłych (34 osoby (13,8% wszystkich dorosłych) oraz 7 dzieci (2,5% wszystkich dzieci)).

Według szacunków ankietowanych, rocznie w Polsce rozpoznawane są 52 nowe przypadki SMA (co stanowi ok. 10% wszystkich leczonych pacjentów SMA), z czego 38 pacjentów to dzieci (73% wszystkich rocznych rozpoznań) i 14 dorosłych (ok. 27% wszystkich rocznych rozpoznań). Wśród nowych rozpoznań SMA najczęściej przypadków jest typu 1 (22 osoby, 42% wszystkich rocznych rozpoznań) oraz typu 3 (19 osób, 36,5% wszystkich rocznych rozpoznań). Najmniej przypadków odnotowano dla typu 4 (3 osoby, 5,8% wszystkich rocznych rozpoznań), typu 0 (1 osoba, ok. 2% wszystkich rocznych rozpoznań) oraz pacjenta przedobjawowego (1 osoba, ok. 2% wszystkich rocznych rozpoznań). Należy podkreślić, że ankietę była przeprowadzona przed wprowadzeniem do Polski powszechnych badań przesiewowych noworodków. W ostatnim roku zarejestrowano także 6 przypadków typu 2 (11,5% wszystkich rocznych rozpoznań). Niemal wszyscy raportowani pacjenci z SMA rozpoznany w ciągu roku spełnili kryteria włączenia do Programu Lekowego B.102. Do tego programu nie został włączony tylko jeden pacjent z SMA typu 1.

Wśród raportowanych pacjentów leczonych nusinersenem najczęściej osób ma typ 3 SMA (203 osoby, co stanowi 48,6% wszystkich leczonych tym lekiem), 110 osób ma

Tabela II. Charakterystyka pacjentów będących pod opieką ośrodków eksperckich biorących udział w badaniu
Table. II. Characteristics of patients under the care of centers of excellence participating in the study.

	Ogół		Dzieci		Dorośli		Wartość p
	Liczba	%	Liczba	%	Liczba	%	
Liczba osób aktualnie leczonych	533		286	53,66	247	46,34	0,091
Aktualne postępowanie terapeutyczne:							< 0,0001
Leczeni w ramach Programu lekowego B.102	376	70,54	194	67,83	182	73,68	
Leczeni w ramach badań klinicznych	77	14,45	47	16,43	30	12,15	
Leczeni w innym trybie finansowania terapii	39	7,32	38	13,29	1	0,40	
Aktualnie nieleczeni	41	7,69	7	2,45	34	13,77	
Liczba osób aktualnie leczonych przez ankietowanych	493		260	52,74	233	47,26	0,224
Roczna liczba rozpoznań SMA? ***	52	9,76	38	73,08	14	26,92	0,0009
Typ SMA nowo rozpoznanych chorych *							0,0006
Typ 0	1	1,92	1	2,63	0	0,00	
Typ 1	22	42,31	21	55,26	1	7,14	
Typ 2	6	11,54	5	13,16	1	7,14	
Typ 3	19	36,54	10	26,32	9	64,29	
Typ 4	3	5,77	0	0,00	3	21,43	
Pacjenci przedobjawowi	1	1,92	1	2,63	0	0,00	
Ile osób ogółem jest aktualnie leczonych nusinersenem	418	78,42	226	79,02	192	77,73	0,096
Proszę teraz rozdzielić leczonych w Pana/ią OŚRODKU nusinersenem według typu SMA **							
Typ 0	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,0007
Typ 1	110	26,32	92	40,71	18	9,38	
Typ 2	89	21,29	58	25,66	31	16,15	
Typ 3	203	48,56	73	32,30	130	67,71	
Typ 4	13	3,11	0	0,00	13	6,77	
Pacjenci przedobjawowi	3	0,72	3	1,33	0	0,00	
U ilu spośród chorych leczonych nusinersenem w Pana/i OŚRODKU zakończono już terapię tym lekiem? **	45	10,77	34	15,04	11	5,73	0,0006
W oparciu o Pana/i wiedzę i doświadczenia, jak Pan/i szacuje, u jakiego odsetka chorych na SMA nie jest w ogóle możliwe rozpoczęcie leczenia nusinersenem z uwagi na brak możliwości wykonania nakłucia lędźwiowego lub podpotylicznego?	5 (5-5)	5,59 (3,73)	5 (1-5)	4,57 (3,05)	5 (5-5)	7 (4,47)	0,43
Ilu ma Pan/i obecnie pod swoją opieką chorych na SMA nieleczonych nusinersenem z powodu braku możliwości wykonania nakłucia lędźwiowego lub podpotylicznego? ***	16	3,25	2	12,5	14	87,5	0,0027
W oparciu o Pana/i wiedzę i doświadczenia, jak Pan/i szacuje, u jakiego odsetka chorych na SMA leczonych nusinersenem, preparat ten podawany jest dooponowo przez nakłucie podpotyliczne, z powodu braku możliwości wykonania nakłucia lędźwiowego?	1 (0,5-3,5)	2,33 (2,96)	1 (0-2)	1,43 (1,72)	2 (1-5)	3,6 (4,04)	0,34

Ilu ma Pan/i obecnie pod swoją opieką chorych na SMA chorych leczonych nusinersenem, u których preparat ten podawany jest dooponowo przez nakłucie podpotyliczne, z powodu braku możliwości wykonania nakłucia lędźwiowego? ***	3	0,61	0	0,00	3	100	0,083
Jak Pan/i ocenia potrzebę udostępnienia polskim chorym na SMA możliwości leczenia rysdyplamem w ramach programu lekowego?	7 (6,5-7)	zbyt mała skala	7 (7-7)	zbyt mała skala	7 (6-7)	zbyt mała skala	0,53
W przypadku pełnej swobody wyboru pomiędzy nusinersenem a risdyplamem, u jakiego % pacjentów, u których ROZPOCZYNAJE się leczenie modyfikujące przebieg choroby wprowadzałby/aby Pan/i każdy z tych leków?							
Nusinersen	30,0 (17,5-46,7)	32,6 (21,5)	30,0 (11,7-50,0)	35,0 (26,3)	28,3 (23,3-35)	29,3 (14,7)	0,639
Rysdyplam	70,0 (53,3-82,5)	67,4 (21,5)	70,0 (50,0-88,3)	65,0 (26,3)	71,7 (65-76,7)	70,7 (14,7)	0,639
W przypadku pełnej swobody wyboru pomiędzy nusinersenem a rysdyplamem, u jakiego % pacjentów OBECNIE LE CZONYCh nusinersenem wprowadziłby/aby Pan/i rysdyplam?	58,3 (33,3-70)	54,3 (23,6)	58,3 (30,0-71,7)	55,0 (27,2)	63,3 (36,7-68,3)	53,3 (20,3)	0,876

* Procent liczony do rocznej liczby rozpoznań

** Procent liczony do liczby osób leczonych nusinersenem

*** Procent liczony do ogółu liczby osób w danym pytaniu

**** W kolumnach „Liczba” znajduje się mediana w nawiasie kwartył dolny-kwartył górny, zaś w kolumnach „%” znajduje się średnia arytmetyczna i w nawiasie odchylenie standardowe

typ 1 (26,3% wszystkich leczonych tym lekiem), 89 osób ma typ 2 (21,3% wszystkich leczonych tym lekiem). Najmniej osób leczonych nusinersenem ma typ 4 (13 osób, 3% wszystkich leczonych tym lekiem) lub jest zaliczana do grupy pacjentów przedobjawowych (3 osoby, 0,7% wszystkich leczonych tym lekiem). Wśród leczonych nusinersenem nie ma pacjentów SMA z typem 0.

Cechy kliniczne raportowanych pacjentów przedstawia Tabela III. Należy zwrócić uwagę, że czas trwania terapii nusinersenem jest zdecydowanie dłuższy u dzieci niż u dorosłych (średni czas leczenia u dzieci to 21 miesięcy gdy u dorosłych to 14 miesięcy). Badana grupa jest obecnie leczona nusinersenem i rysdyplamem, a w przeszłości był jeszcze stosowany olesoksym (u 4 dorosłych osób). Wśród badanej grupy nie było pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym branaplamu. W zakresie częstości występowania i nasilenia skoliozy nie stwierdzono żadnych istotnych różnic między dorosłymi i dziećmi. Tabela IV przedstawia dane dotyczące pacjentów ze skoliozą.

Z danych zebranych w ankietach wynika, że ryzyko skoliozy jest związane z aktualnym wiekiem pacjenta, wiekiem pacjenta w momencie diagnozy, czasem, jaki upłynął od rozpoznania SMA, typem SMA, liczbą kopii genu SMN2 oraz stanem funkcjonalnym pacjenta. Ryzyko

skoliozy nie ma związku z masą ciała pacjenta ani czasem trwania terapii nusinersenem. Pacjenci ze skoliozą są starsi od tych bez skoliozy, a w momencie diagnozy byli młodszy od pacjentów bez skoliozy. W ocenach w skalach funkcjonalnych pacjenci ze skoliozą osiągają niższe wartości niż pacjenci bez skoliozy. Zarówno w grupie osób ze skoliozą, jak i bez skoliozy nie ma żadnych statystycznie istotnych różnic w skalach funkcjonalności między dziećmi i dorosłymi (wartości p dla tych porównań powyżej 0,05).

Ankiety dotyczyły także liczby kopii genu SMN2 stwierdzonych u raportowanych pacjentów oraz typu choroby (Tabela V). Ponad połowa pacjentów rozpoznany miała typ 3 choroby, 20% - typ 1, 26% - typ2, 2% - typ4, a tylko 3 pacjentów (1%) było w przedobjawowej fazie choroby.

Stwierdzono również statystycznie istotny związek wieku z typem SMA ($p < 0,001$), co ilustruje Tabela VI. W Tabeli VII przedstawiono rozkład wiekowy pacjentów z SMA w zależności od liczby kopii genu SMN2.

Wśród badanej populacji 3 kopie genu SMN2 najczęściej występują u pacjentów w wieku od 3 do 49 lat. W tym samym przedziale wiekowym dość często pojawiają się 4 kopie tego genu. Najwięcej osób z dwiema kopiami genu SMN2 jest w wieku od 3 do 11 lat.

Tabela III. Charakterystyka raportowanych pacjentów**Table. III.** Characteristics of the reported patients

	Ogół (N=219)	Dzieci (N=102)	Dorośli (N=117)	Wartość p
Płeć				0,54
Kobieta	110 (50,2%)	49 (48,0%)	61 (52,1%)	
Mężczyzna	109 (49,8%)	53 (52,0%)	56 (47,9%)	
Masa ciała w momencie rozpoznania (kg)				< 0,0001
Wartość średnia (SD)	25,6 (23,5)	14,0 (12,9)	32,4 (25,5)	
Mediana [Q1-Q3]	14 [9-45]	9 [7-13]	18 [12-54]	
Brak danych	102 (46,6%)	59 (57,8%)	43 (36,8%)	
Aktualna masa ciała (kg)				< 0,0001
Wartość średnia (SD)	47,3 (24,3)	31,1 (18,6)	61,3 (19,6)	
Mediana [Q1-Q3]	47 [26-64]	26 [16-45]	60 [46-78]	
Wiek (lata)				< 0,0001
Wartość średnia (SD)	22,7 (15,5)	8,75 (4,72)	34,9 (10,6)	
Mediana [Q1-Q3]	21 [9-34]	8 [4-13]	33 [27-41]	
Wiek pacjenta w momencie diagnozy (lata)				< 0,0001
Wartość średnia (SD)	6,65 (10,2)	2,13 (3,19)	10,6 (12,3)	
Mediana [Q1-Q3]	2 [1-9]	1 [0-2]	5 [2-15]	
Czas od diagnozy (mies.)				< 0,0001
Wartość średnia (SD)	194 (154)	79,7 (54,4)	293 (144)	
Mediana [Q1-Q3]	157 [56-306]	69 [31-124]	301 [213-385]	
Typ SMA				< 0,0001
Chory przedobjawowy	3 (1,4%)	3 (2,9%)	0 (0%)	
Typ 1	43 (19,6%)	32 (31,4%)	11 (9,4%)	
Typ 2	56 (25,6%)	28 (27,5%)	28 (23,9%)	
Typ 3	112 (51,1%)	39 (38,2%)	73 (62,4%)	
Typ 4	5 (2,3%)	0 (0%)	5 (4,3%)	
Liczba kopii genu SMN2				0,003
>4 kopie	5 (2,3%)	3 (2,9%)	2 (1,7%)	
2 kopie	30 (13,7%)	22 (21,6%)	8 (6,8%)	
3 kopie	128 (58,4%)	58 (56,9%)	70 (59,8%)	
4 kopie	52 (23,7%)	17 (16,7%)	35 (29,9%)	
Brak danych	4 (1,8%)	2 (2,0%)	2 (1,7%)	
Ostatni pomiar skali funkcjonalności CHOP-INTEND				0,11
Wartość średnia (SD)	29,9 (14,5)	32,5 (18,2)	27,9 (10,3)	
Mediana [Q1-Q3]	31 [20-36,5]	33,5 [21-44,5]	29,5 [20-35]	

Tabela IV. Korelacja badanych parametrów z występowaniem skoliozy u pacjentów.**Table. IV.** Correlation of the studied parameters with the occurrence of scoliosis in patients

	Ogół (N=219)	Skolioza Nie (N=97)	Skolioza Tak (N=122)	Wartość p
Płeć				0,2
Kobieta	110 (50,2%)	44 (45,4%)	66 (54,1%)	
Mężczyzna	109 (49,8%)	53 (54,6%)	56 (45,9%)	
Masa ciała w momencie rozpoznania (kg)				0,13
Wartość średnia (SD)	25,6 (23,5)	28,3 (23,9)	22,4 (22,7)	
Mediana [Q1-Q3]	14 [9-45]	16,5 [9,5-49,5]	12 [9-17]	
Brak danych	102 (46,6%)	33 (34,0%)	69 (56,6%)	
Aktualna masa ciała (kg)				0,91
Wartość średnia (SD)	22,7 (15,5)	21,5 (18,2)	23,6 (13,0)	
Mediana [Q1-Q3]	21 [9-34]	16 [5-36]	23 [13-33]	
Wiek pacjenta w momencie diagnozy (lata)				0,015
Wartość średnia (SD)	6,65 (10,2)	9,03 (12,1)	4,76 (7,86)	
Mediana [Q1-Q3]	2 [1-9]	4 [1-12]	2 [1-4]	
Czas od diagnozy (mies.)				< 0,0001
Wartość średnia (SD)	194 (154)	150 (154)	228 (146)	
Mediana [Q1-Q3]	157 [56-306]	73 [29-229]	204 [109-337]	
Typ SMA				0,0015
Chorzy przedobjawowi	3 (1,4%)	3 (3,1%)	0 (0%)	
Typ 1	43 (19,6%)	17 (17,5%)	26 (21,3%)	
Typ 2	56 (25,6%)	16 (16,5%)	40 (32,8%)	
Typ 3	112 (51,1%)	56 (57,7%)	56 (45,9%)	
Typ 4	5 (2,3%)	5 (5,2%)	0 (0%)	
Liczba kopii genu SMN2				< 0,0001
>4 kopie	5 (2,3%)	4 (4,1%)	1 (0,8%)	
2 kopie	30 (13,7%)	15 (15,5%)	15 (12,3%)	
3 kopie	128 (58,4%)	41 (42,3%)	87 (71,3%)	
4 kopie	52 (23,7%)	36 (37,1%)	16 (13,1%)	
Brak danych	4 (1,8%)	1 (1,0%)	3 (2,5%)	
Ostatni pomiar skali funkcjonalności CHOP-INTEND				0,23
Wartość średnia (SD)	29,9 (14,5)	33,8 (20,2)	28,6 (11,7)	
Mediana [Q1-Q3]	31 [20-36,5]	34 [15,5-50,5]	30 [20,5-35,5]	
Brak danych	111 (50,7%)	69 (71,1%)	42 (34,4%)	
Ostatni pomiar skali funkcjonalności HFMSE				0,0016
Wartość średnia (SD)	36,8 (17,4)	40,8 (17,0)	30,2 (16,2)	
Mediana [Q1-Q3]	37 [24-52]	41 [28-56]	29,5 [14-45]	
Brak danych	108 (49,3%)	28 (28,9%)	80 (65,6%)	
Ostatni pomiar skali funkcjonalności MFM-32				0,0007
Wartość średnia (SD)	52,1 (25,6)	79,6 (6,43)	42,3 (22,4)	
Mediana [Q1-Q3]	55 [35-74]	81 [74-84]	44,5 [32-56]	
Brak danych	200 (91,3%)	92 (94,8%)	108 (88,5%)	
Ostatni pomiar skali funkcjonalności RULM				0,0036
Wartość średnia (SD)	25,3 (11,4)	35,6 (3,13)	22,5 (11,3)	
Mediana [Q1-Q3]	30 [16-36]	37 [37-37]	23,5 [16-32]	

Brak danych	196 (89,5%)	92 (94,8%)	104 (85,2%)	
Dotychczasowa długość terapii nusinersenem (mies)				0,098
Wartość średnia (SD)	17,7 (10,0)	18,4 (10,1)	17,0 (9,89)	
Mediana [Q1-Q3]	17 [13-20]	18 [13-20]	16 [13-19]	
Brak danych	26 (11,9%)	8 (8,2%)	18 (14,8%)	

Tabela V. Rozkład liczby kopii genu SMN2 w każdym typie SMA (liczby na czerwono mają liczebność > 10)**Table. V.** Distribution of the SMN2 gene copy number in each SMA type (numbers in red colour are for > 10 cases).

Typ SMA	Liczba kopii genu SMN2					Razem
	2 kopie	3 kopie	4 kopie	>4 kopie	Brak danych	
Typ 1	20	20	3	0	0	43
% ogółu	9%	9%	1%	0%	0%	20%
Typ 2	6	44	5	1	0	56
% ogółu	3%	20%	2%	0%	0%	26%
Typ 3	3	62	40	3	4	112
% ogółu	1%	28%	18%	1%	2%	51%
Typ 4	0	1	4	0	0	5
% ogółu	0%	0%	2%	0%	0%	2%
Chory przedobjawowy	1	1	0	1	0	3
% ogółu	0%	0%	0%	0%	0%	1%
Ogół	30	128	52	5	4	219
% ogółu	14%	58%	24%	2%	2%	100%

Tabela VI. Rozkład wieku pacjentów w każdym typie SMA (liczby na czerwono mają liczebność > 10).**Table. VI.** Age distribution of patients in each type of SMA (numbers in red colour are for > 10 cases).

przedziały wiekowe	Typ SMA					Razem
	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4	Chory przedobjawowy	
0-2 lata	2	3	0	0	1	6
% ogółu	1%	1%	0%	0%	0%	3%
3-11 lat	23	17	20	0	2	62
% ogółu	11%	8%	9%	0%	1%	28%
12-17 lat	7	8	19	0	0	34
% ogółu	3%	4%	9%	0%	0%	16%
18-29 lat	5	16	23	0	0	44
% ogółu	2%	7%	11%	0%	0%	20%
30-39 lat	4	9	20	3	0	36
% ogółu	2%	4%	9%	1%	0%	16%
40-49 lat	2	3	19	0	0	24
% ogółu	1%	1%	9%	0%	0%	11%
50-59 lat	0	0	7	2	0	9
% ogółu	0%	0%	3%	1%	0%	4%
60-69 lat	0	0	4	0	0	4
% ogółu	0%	0%	2%	0%	0%	2%
Ogół	43	56	112	5	3	219
% ogółu	20%	26%	51%	2%	1%	100%

Istotny statystycznie okazał się też związek między aktualną masą ciała pacjentów a typem SMA i liczbą kopii genu SMN2. Wykryto dodatnią korelację o średniej sile masy ciała z typem SMA ($p < 0,0001$, współczynnik korelacji rang Spearmana wynosi 0,57), jak również masy ciała z liczbą kopii genu SMN2 ($p < 0,0001$, współczynnik korelacji rang Spearmana wynosi 0,41). Tabele VIII i IX pokazują, jak zmienia się wartość średnia masy ciała i jej mediana w zależności od typu SMA i liczby kopii genu SMN2. W przypadku typu SMA, ze wzrostem liczby definiującej typ SMA wzrasta aktualna masa ciała. Podobna zależność jest widoczna dla liczby kopii genu SMN2 – ze wzrostem liczby kopii genu, wzrasta masa ciała pacjenta. Wyjątek stanowi tu 5 pacjentów mających więcej niż 4 kopie tego genu – być może to odstępstwo od tej reguły jest spowodowane zbyt małą liczbą osób z taką liczbą kopii genu.

Dwie kopie genu częściej występują u kobiet niż u mężczyzn, trzy kopie genu praktycznie jednakowo często po-

jawiają się u obu płci, ale 4 i więcej kopii genu przeważają u mężczyzn niż u kobiet. Masa ciała w momencie rozpoznania różni między osobami z 2 kopiami genu i czterema kopiami genu ($p < 0,0001$) oraz między trzema i czterema kopiami genu ($p < 0,0001$), przyjmując największą wartość dla 4 kopii genu w porównaniu do 2 i 3 kopii genu. Aktualna masa ciała, podobnie jak masa ciała w momencie rozpoznania, różni się między osobami z 2 kopiami i czterema kopiami genu ($p < 0,0001$) oraz między trzema i czterema kopiami genu ($p = 0,0007$), ale także między dwoma i trzema kopiami genu ($p < 0,0001$). Wiek badanych różni się tylko między osobami z 2 kopiami i czterema kopiami genu ($p < 0,0001$) oraz między dwoma i trzema kopiami genu ($p = 0,0013$). Tu także widać trend rosnący, tzn. im większa liczba kopii genu tym pacjent starszy, jednak różnica wieku wśród pacjentów z 3 i 4 kopiami genu nie jest istotna statystycznie ($p = 0,46$). Wiek w momencie diagnozy różni się między praktycznie

Tabela VII. Rozkład wieku pacjentów ze względu na liczbę kopii genu SMN2 (liczby na czerwono mają liczebność > 10).
Table. VII. Age distribution of patients according to the number of copies of the SMN2 gene (numbers in red colour are for > 10 cases).

Typ SMA	Liczba kopii genu SMN2					Razem
	2 kopie	3 kopie	4 kopie	>4 kopie	Brak danych	
0-2 lata	4	2	0	0	0	6
% ogółu	2%	1%	0%	0%	0%	3%
3-11 lat	15	34	8	3	2	62
% ogółu	7%	16%	4%	1%	1%	28%
12-17 lat	3	22	9	0	0	34
% ogółu	1%	10%	4%	0%	0%	16%
18-29 lat	4	25	13	0	2	44
% ogółu	2%	11%	6%	0%	1%	20%
30-39 lat	2	24	9	1	0	36
% ogółu	1%	11%	4%	0%	0%	16%
40-49 lat	2	16	5	1	0	24
% ogółu	1%	7%	2%	0%	0%	11%
50-59 lat	0	3	6	0	0	9
% ogółu	0%	1%	3%	0%	0%	4%
60-69 lat	0	2	2	0	0	4
% ogółu	0%	1%	1%	0%	0%	2%
Ogół	30	128	52	5	4	219
% ogółu	14%	58%	24%	2%	2%	100%

Tabela VIII. Aktualna masa pacjentów ze względu na typ SMA.
Table. VIII. The current weight of patients by the type of SMA.

Aktualna masa ciała pacjentów			
Typ SMA	N	Średnia	Mediana
Typ 1	43	26,2	21
Typ 2	56	41,2	41
Typ 3	112	57,9	58
Typ 4	5	80,0	83
Chory przedobjawowy	3	12,3	14

Tabela IX. Aktualna masa pacjentów ze względu na liczbę kopii genu SMN2.**Table. IX.** The current weight of patients in terms of the number of copies of the SMN2 gene.

Aktualna masa ciała pacjentów			
Liczba kopii genu SMN2	N	Średnia	Mediana
2 kopie	30	26,0	21
3 kopie	128	45,9	45
4 kopie	52	62,6	60
>4 kopie	5	41,2	24
Brak danych	4	59,5	57

wszystkimi rodzajami kopii genu: między dwoma i trzema kopiami ($p = 0,004$), dwoma i czterema ($p < 0,0001$) oraz trzema i czterema kopiami genu ($p < 0,0001$). Tu również widać trend rosnący, im więcej kopii genu SMN2, tym starszy pacjent w momencie rozpoznania SMA. Czas jaki upłynął od diagnozy różni się tylko między 2 kopiami i trzema kopiami genu ($p = 0,0027$), przy czym ten czas dla pacjentów z trzema kopiami genu jest zdecydowanie dłuższy niż wśród pacjentów z dwoma kopiami tego genu. Typ 2 SMA koreluje z dwiema kopiami genu, 3 kopie genu są charakterystyczne raczej dla typ 2 i 3 SMA, natomiast z typem 3 SMA częściej łączą się 4 i więcej niż 4 kopie genu SMN2. Zatem typ 1 SMA jest powiązany z 2 kopiami genu, typ 2 SMA z trzema kopiami genu, a typ 3 SMA z 3, 4 i więcej 4 kopiami genu SMN2. Wynik w skali CHOP-INTEND różni się jedynie między grupą z 2 kopiami genu a grupą o liczbie kopii genu więcej niż 4 ($p = 0,0235$). Natomiast wynik w skali HFMSE jest wyższy w grupie pacjentów z 4 niż 3 kopiami ($p = 0,0004$) – i jest to jedyna różnica dla tego parametru z względu na liczbę kopii genu SMN2. Wśród pacjentów ze skoliozą najczęściej były obecne 2 lub 3 kopie genu SMN2. Podobnie, 2 lub 3 kopie genu SMN2 najczęściej występowały wśród pacjentów z kątem Cobba większym niż 40 stopni.

Stwierdzono statystycznie istotny związek między liczbą kopii genu SMN2 a typem SMA ($p < 0,0001$). Dwie kopie genu najczęściej występują w typie 1, a 4 kopie genu – w typie 3.

Ankietowani lekarze wskazali, że spośród pacjentów będących pod ich opieką 45 osób zakończyło leczenie nusinersenem (ok. 11% spośród wszystkich leczonych tym preparatem). Wśród tych osób znacznie więcej jest dzieci (34 pacjentów SMA, co stanowi 15% wszystkich dzieci leczonych nusinersenem) niż dorosłych (11 osób, co stanowi ok. 6% wszystkich dorosłych leczonych tym lekiem) – zaobserwowana różnica jest istotna statystycznie ($p = 0,0006$). Wśród powodów zakończenia terapii nusinersenem najczęściej wskazywano (Tabela XI): pogorszenie się stanu pacjenta (średnio u 14,5% osób), brak poprawy stanu pacjenta (średnio u 17% osób), bezwzględne przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego (średnio u ok. 6% osób), zaawansowana skolioza uniemożliwiająca podanie dokałowe leku (średnio u 18,4% osób), zgon pacjenta (średnio u 20% osób), zmiana na inny lek (średnio u 16% osób).

Według lekarzy zaangażowanych w leczenie SMA dla średnio 5,6% pacjentów chorych na SMA nie jest możliwe rozpoczęcie leczenia nusinersenem z uwagi na brak możli-

wości wykonania nakłucia. Obecnie, 16 pacjentów spośród wszystkich pacjentów SMA leczonych przez ankietowanych (3,3%) nie jest leczonych nusinersenem z tego powodu. Zdecydowana większość tych pacjentów to dorośli (14 osób, czyli 87,5% pacjentów nieleczonych nusinersenem) – różnica między liczbą takich pacjentów wśród dzieci i dorosłych jest istotna statystycznie ($p = 0,003$). Ankietowani lekarze szacują, że jedynie u średnio 2,3% chorych na SMA leczonych nusinersenem, preparat ten jest podawany przez nakłucie podpotyliczne z powodu braku możliwości wykonania nakłucia lędźwiowego. Obecnie pod opieką ankietowanych lekarzy znajduje się 3 takich pacjentów (stanowią 0,6% wszystkich pacjentów leczonych przez ankietowanych), z których wszyscy to pacjenci dorośli.

Ankietowani lekarze uważają, że istnieje istotna potrzeba udostępnienia leczenia rysdyplamem w ramach programu lekowego, przy czym nie było różnicy między opiniami lekarzy zajmujących się pacjentami dorosłymi i dziećmi ($p = 0,53$). W przypadku pełnej swobody wyboru leku u pacjentów, u których rozpoczynane jest leczenie modyfikujące ok. 30% takich pacjentów byłoby leczonych nusinersenem, a 70% - rysdyplamem. Podobny rozkład obu leków uzyskano u dzieci i u dorosłych (brak różnic, $p = 0,63$). Natomiast w przypadku pacjentów obecnie leczonych, rysdyplam zostałby wprowadzony u średnio 54% z nich.

Dyskusja

W ostatnich trzech latach w Polsce wzrosła liczba ośrodków zajmujących się leczeniem SMA, znacząco zwiększyła się także liczba lekarzy specjalizujących się w tej chorobie. Wprowadzenie programu lekowego finansowanego przez NFZ pozwoliło na objęcie leczeniem znaczącej grupy pacjentów w ponad 30 ośrodkach.

W niniejszej pracy podsumowano doświadczenia tych ośrodków, w których pracują specjaliści mający pod opieką więcej niż 5 chorych z SMA. Taka metodyka pozwalała na zebranie istotnych doświadczeń własnych, obrazujących codzienną polską praktykę kliniczną w SMA.

Szczególnie interesującą częścią ankiety było wskazanie powodów zakończenia terapii nusinersenem. Należy zwrócić uwagę, że w grupie 11% leczonych pacjentów, którzy zakończyli leczenie, u większości powodem zakończenia terapii były trudności z podawaniem leku lub bezwzględne przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego (42%). Brak poprawy raportowano u 21% pacjentów. Przy czym, jednocześnie z dostępnych publikacji [16, 36] wyni-

Tabela IV. Porównanie parametrów ze względu na liczbę kopii genu SMN2.**Table. IV.** Comparison of parameters in terms of the number of copies of the SMN2 gene.

	2 kopie (N=30)	3 kopie (N=128)	4 kopie (N=52)	>4 kopie (N=5)	Brak danych (N=4)	Wartość p*
Płeć						0,002
Kobieta	20 (66,7%)	72 (56,3%)	15 (28,8%)	2 (40,0%)	1 (25,0%)	(0,0007)
Mężczyzna	10 (33,3%)	56 (43,8%)	37 (71,2%)	3 (60,0%)	3 (75,0%)	
Masa ciała w momencie rozpoznania (kg)						< 0,0001
Wartość średnia (SD)	14,9 (19,4)	20,2 (19,5)	42,0 (24,4)	28,8 (34,4)	Brak danych	(< 0,0001)
Mediana [Q1-Q3]	8 [6-13]	12 [9-19]	40 [20-55]	13,5 [9-48,5]	Brak danych	
Brak danych	15 (50,0%)	61 (47,7%)	21 (40,4%)	1 (20,0%)	4 (100%)	
Aktualna masa ciała (kg)						< 0,0001
Wartość średnia (SD)	26,0 (16,4)	45,9 (21,2)	62,6 (24,7)	41,2 (34,1)	59,5 (23,4)	(< 0,0001)
Mediana [Q1-Q3]	21 [14-39]	45 [28,5-62]	60 [50-83,5]	24 [14-73]	57 [43-76]	
Wiek (lata)						0,0001
Wartość średnia (SD)	12,9 (13,3)	23,0 (14,6)	28,2 (16,3)	19,8 (21,1)	17,8 (8,42)	(0,0001)
Mediana [Q1-Q3]	6,5 [4-20]	22 [11-35,5]	27 [15-39,5]	8 [3-38]	17,5 [10,5-25]	
Wiek pacjenta w momencie diagnozy (lata)						< 0,0001
Wartość średnia (SD)	3,40 (8,76)	5,02 (8,37)	12,3 (12,6)	9,60 (14,2)	5,75 (6,85)	(< 0,0001)
Mediana [Q1-Q3]	0 [0-1]	2 [1-5]	10 [3-15,5]	2 [0-13]	2,5 [2-9,5]	
Czas od diagnozy (mies.)						0,0038
Wartość średnia (SD)	115 (124)	217 (154)	194 (164)	120 (116)	143 (74,7)	(0,0018)
Mediana [Q1-Q3]	60 [28-152]	203,5 [75-342]	154,5 [48-303]	70 [38-165]	110 [103-183,5]	
Typ SMA						< 0,0001
Chorzy przedobjawowi	1 (3,3%)	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (20,0%)	0 (0%)	(< 0,0001)
Typ 1	20 (66,7%)	20 (15,6%)	3 (5,8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Typ 2	6 (20,0%)	44 (34,4%)	5 (9,6%)	1 (20,0%)	0 (0%)	
Typ 3	3 (10,0%)	62 (48,4%)	40 (76,9%)	3 (60,0%)	4 (100%)	
Typ 4	0 (0%)	1 (0,8%)	4 (7,7%)	0 (0%)	0 (0%)	
Ostatni pomiar skali funkcjonalności CHOP-INTEND						0,017
Wartość średnia (SD)	23,3 (17,4)	32,0 (12,4)	25,1 (13,9)	55,0 (1,41)	Brak danych	(0,074)
Mediana [Q1-Q3]	21,5 [8-35,5]	32 [23-37]	32 [14-35]	55 [54-56]	Brak danych	
Brak danych	6 (20,0%)	55 (43,0%)	43 (82,7%)	3 (60,0%)	4 (100%)	
Ostatni pomiar skali funkcjonalności HFMSE						0,0002
Wartość średnia (SD)	33,8 (15,9)	30,7 (17,1)	45,1 (14,1)	56,0 (9,54)	21,8 (17,9)	(0,0001)
Mediana [Q1-Q3]	29 [24-50]	28 [16-45]	47 [31-57]	55 [47-66]	19,5 [7,5-36]	
Brak danych	24 (80,0%)	73 (57,0%)	9 (17,3%)	2 (40,0%)	0 (0%)	
Ostatni pomiar skali funkcjonalności MFM-32						0,99
Wartość średnia (SD)	Brak danych	33,5 (25,4)	71,2 (11,1)	Brak danych	40,5 (2,12)	(0,99)
Mediana [Q1-Q3]	Brak danych	33,5 [11-47]	72 [65-76]	Brak danych	40,5 [39-42]	
Brak danych	30 (100%)	120 (93,8%)	43 (82,7%)	5 (100%)	2 (50,0%)	

Ostatni pomiar skali funkcjonalności RULM						0,99
Wartość średnia (SD)	Brak danych	20,5 (13,1)	32,8 (4,43)	Brak danych	24,0 (10,1)	(0,99)
Mediana [Q1-Q3]	Brak danych	20 [12-33]	33 [30-37]	Brak danych	21,5 [16-32]	
Brak danych	30 (100%)	117 (91,4%)	44 (84,6%)	5 (100%)	0 (0%)	
Skolioza						< 0,0001
Nie	15 (50,0%)	41 (32,0%)	36 (69,2%)	4 (80,0%)	1 (25,0%)	(< 0,0001)
Tak	15 (50,0%)	87 (68,0%)	16 (30,8%)	1 (20,0%)	3 (75,0%)	
Kąt Cobba **						0,0007
MNIEJSZY lub RÓWNY 40 stopni	7 (23,3%)	26 (20,3%)	13 (25,0%)	1 (20,0%)	1 (25,0%)	(0,0002)
WIĘKSZY niż 40 stopni	8 (26,7%)	61 (47,7%)	3 (5,8%)	0 (0%)	2 (50,0%)	
Dotychczasowa długość terapii nusinersenem (mies)						0,24
Wartość średnia (SD)	21,6 (14,4)	17,3 (9,61)	15,8 (7,00)	21,8 (9,44)	Brak danych	(0,46)
Mediana [Q1-Q3]	18 [13-37]	16 [13-20]	18 [11-19]	21 [19-21]	Brak danych	
Brak danych	3 (10,0%)	12 (9,4%)	7 (13,5%)	0 (0%)	4 (100%)	

*wartość p obliczona z pominięciem braków danych, a w nawiasie wartość policzona dla trzech kategorii liczby kopii genu: 2 kopie, 3 kopie i więcej niż 3 (połączone kategorie: 4 kopie i „>4 kopie”)

** dane tylko dla pacjentów ze skoliozą

Tabela XI. Najczęstsze powody zakończenia terapii nusinersenem.

Table. XI. The most common reasons for discontinuing nusinersen therapy.

2 kopie	Ogół (%)	
	śr. (odch. std.)	Me (Q1-Q3)
Pogorszenie się stanu pacjenta	14,5 (21,4)	0 (0-40)
Brak poprawy stanu pacjenta	17 (21,5)	5 (0-40)
Bezwzględne przeciwwskazania do nakłucia lędźwiowego	5,7 (10,3)	0 (0-5)
Zaawansowana skolioza uniemożliwiająca podanie dokanałowe leku	18,4 (31,3)	5 (0-25)
Zgon pacjenta	20,3 (36,3)	0 (0-33)
Zmiana na inny lek	16 (35)	0 (0-0)

*śr. – wartość średnia

** odch. std. – odchylenie standardowe

***Me – mediana

****Q1- kwartył dolny

***** Q3 – kwartył górny

ka, że leczenie u żadnego z pacjentów nie zostało zakończone z powodów wymienionych w kryteriach programu lekowego. Nasuwa się wniosek, że w niektórych przypadkach oczekiwania pacjentów wykraczają poza uzyskanie jedynie zahamowania postępu choroby. Szczególnie istotne wydaje się zatem przeprowadzenie z każdym pacjentem oraz z jego rodziną rozmowy dotyczącej możliwych efektów leczenia przed jego wdrożeniem.

Uzyskane wyniki są w większości zgodne z wcześniejszymi publikowanymi danymi na temat zależności między liczbą kopii genu SMN2 a typem SMA [37], częstością

poszczególnych typów SMA . [3, 38-39] W kontekście refundowanej w Polsce terapii nusinersenem interesujące są dane dotyczące zależności występowania skoliozy u pacjentów z SMA oraz czynników wpływających na ryzyko skoliozy w tej chorobie. Największa jak dotychczas opublikowana praca dotycząca skoliozy w SMA obejmowała 283 pacjentów [40] i wykazała, że ryzyko zaawansowanej skoliozy jest najwyższe w typie 1c i 2 SMA. Nasze dane wskazują, że ryzyko to wiąże się także z liczbą kopii genu SMN2 i jest najwyższe u pacjentów z 3 kopiami tego genu, co może w przyszłości pozwolić na planowanie indy-

widualnej opieki w SMA. Może także przyczynić się do przewidywania odpowiedzi na leczenie oraz wystąpienia trudności w podawaniu leku, a co za tym idzie do optymalizacji terapii.

Ma to szczególne znaczenie w obecnej sytuacji, kiedy do leczenia finansowanego ze środków publicznych zostały dołączone dwa leki w tym terapia doustna. Program lekowy wprowadzony z dniem 1 września 2022r daje możliwość rozpoczęcia leczenia ryśdyplamem u pacjentów z SMA powyżej 2 miesiąca życia, u których stwierdzono przeciwwskazana do podania nusinersenu przed lub w trakcie terapii.

Równocześnie należy zwrócić uwagę, że w związku z wprowadzeniem leczenia modyfikującego naturalny przebieg choroby znaczenie zyskały problemy ortopedyczne u pacjentów z SMA, poza skoliozą, która jest znanym i stosunkowo dobrze opisanym problemem klinicznym. Należy podkreślić wagę zmian stawów biodrowych, rąk i stóp, które mogą znacząco wpływać na osiąganie przez pacjentów satysfakcjonujących wyników leczenia

Równocześnie wprowadzenie leczenia wprowadziło zmiany w leczeniu skoliozy - u leczonych nusinersenem w trakcie operacji skoliozy zalecane jest wykonanie lami-nektomii celem ułatwienia dostępu do leczenia.

Niniejsza praca obrazuje nowe wyzwania stojące przed ośrodkami leczącymi SMA i również wzrost świadomości na temat tej choroby i związanej z niej problemami w środowisku medycznym.

Porównanie wybranych parametrów ze względu na liczbę kopii genu SMN2 (Tabela X) wskazuje, że jedynie czas trwania terapii nusinersenem oraz skale funkcjonalności MFm-32 i RULM nie różnią się w zależności od liczby kopii wspomnianego genu. W przypadku pozostałych parametrów zawartych w tabeli X występują istotne statystycznie różnice między pacjentami o różnej liczbie kopii genu SMN2.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Vill K., Kölbl H., Schwartz O., et al.: One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. *J Neuromuscul Dis.* 2019; 6: 503-515. doi:10.3233/JND-190428
- [2] Jedrzejowska M., Milewski M., Zimowski J., et al.: Incidence of Spinal Muscular Atrophy in Poland – More Frequent than Predicted? *Neuroepidemiology.* 2010; 34: 152-157. doi:10.1159/000275492
- [3] Lusakowska A., Jedrzejowska M., Kaminska A., et al.: Observation of the natural course of type 3 spinal muscular atrophy: data from the polish registry of spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16 :1-9. doi:10.1186/S13023-021-01771-Y
- [4] Jedrzejowska M.: Advances in Newborn Screening and Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2020; 10: 39-47. doi:10.2147/DNND.S246907
- [5] Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S., et al.: Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell.* 1995; 80: 155-165. doi:10.1016/0092-8674(95)90460-3
- [6] Jedrzejowska M., Borkowska J., Zimowski J., et al.: Unaffected patients with a homozygous absence of the SMN1 gene. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16: 930-934. doi:10.1038/EJHG.2008.41
- [7] Wirth B., Brichta L., Schrank B., et al.: Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet.* 2006; 119: 422-428. doi:10.1007/S00439-006-0156-7
- [8] Russman B. S.: Spinal muscular atrophy: clinical classification and disease heterogeneity. *J Child Neurol.* 2007; 22: 946-951. doi:10.1177/0883073807305673
- [9] Zerres K., Davies K.E.: 59th ENMC International Workshop: Spinal Muscular Atrophies: recent progress and revised diagnostic criteria 17-19 April 1998, Soestduinen, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 1999; 9: 272-278. doi:10.1016/S0960-8966(99)00016-4
- [10] Wijngaarde C.A., Veldhoen E.S., van Eijk R., et al.: Natural history of lung function in spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15. doi:10.1186/S13023-020-01367-Y
- [11] Dubowitz V.: Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol.* 1999; 3: 49-51. doi:10.1053/ejpn.1999.0181
- [12] Kolb S.J., Coffey C.S., Yankey J.W., et al.: Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol.* 2017; 82: 883-891. doi:10.1002/ANA.25101
- [13] de Sanctis R., Pane M., Coratti G., et al.: Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28: 24-28. doi:10.1016/J.NMD.2017.09.015
- [14] Mercuri E., Lucibello S., Perulli M., et al.: Longitudinal natural history of type 1 spinal muscular atrophy: a critical review. *Orphanet J Rare Dis* 2020 15:1. 2020; 15: 1-7. doi:10.1186/S13023-020-01356-1
- [15] Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P., et al.: Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014; 83: 810-817. doi:10.1212/WNL.0000000000000741
- [16] Kotulska K., Chmielewski D., Mazurkiewicz-Beldzińska M., et al.: Safety, tolerability, and efficacy of a widely available nusinersen program for Polish children with Spinal Muscular Atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2022; 39: 103-109. doi:10.1016/J.EJPN.2022.06.001
- [17] Finkel R.S., Chiriboga C.A., Vajsar J., et al.: Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study. *Lancet.* 2016; 388: 3017-3026. doi:10.1016/S0140-6736(16)31408-8
- [18] Finkel R.S., Mercuri E., Darras B.T., et al.: Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1723-1732. doi:10.1056/nejmoa1702752
- [19] Jędrzejowska M., Kostera-Pruszczyk A.: Rdzeniowy zanik mięśni – nowe terapie, nowe wyzwania. *Neurol Dziec.* 2017; 26: 11-17. doi:10.20966/CHN.2017.52.400
- [20] Chabanon A., Seferian A.M., Daron A., et al.: Prospective and longitudinal natural history study of patients with Type 2 and 3 spinal muscular atrophy: Baseline data NatHis-SMA study. *PLoS One.* 2018; 13. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0201004
- [21] Finkel R.S., Weiner D.J., Mayer O.H., et al.: Respiratory muscle function in infants with spinal muscular atrophy type I. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49: 1234-1242. doi:10.1002/PPUL.22997
- [22] Finkel R.S., McDermott M.P., Kaufmann P., et al.: Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014; 83: 810-817. doi:10.1212/WNL.0000000000000741
- [23] Coratti G., Messina S., Lucibello S., et al.: Clinical Variability in Spinal Muscular Atrophy Type III. *Ann Neurol.* 2020; 88: 1109-1117. doi:10.1002/ANA.25900
- [24] Zerres K., Rudnik-Schöneborn S., Forrest E., et al.: A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci.* 1997; 146: 67-72. doi:10.1016/S0022-510X(96)00284-5
- [25] Piepers S., van den Berg L.H., Brugman F., et al.: A natural history study of late onset spinal muscular atrophy types 3b and 4. *J Neurol.* 2008; 255: 1400-1404. doi:10.1007/S00415-008-0929-0
- [26] Darras B.T., Farrar M.A., Mercuri E., et al.: An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs.* 2019; 33: 919-932. doi:10.1007/S40263-019-00656-W
- [27] Pechmann A., Langer T., Schorling D., et al.: Evaluation of Children with SMA Type 1 Under Treatment with Nusinersen within the Expanded Access Program in Germany. *J Neuromuscul Dis.* 2018; 5: 135-143. doi:10.3233/JND-180315
- [28] Baranello G., Darras B.T., Day J.W., et al.: Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2021; 384: 915-923. doi:10.1056/NEJMoa2009965
- [29] Darras B.T., Masson R., Mazurkiewicz-Beldzińska M., et al.: Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med.* 2021; 385: 427-435. doi:10.1056/NEJMoa2102047
- [30] Al-Zaidy S., Simon Pickard A., Kotha K., et al.: Health outcomes in spinal muscular atrophy type 1 following AVXS-101 gene replacement therapy. *Pediatr Pulmonol.* 2019; 54: 179-185. doi:10.1002/ppul.24203

- [31] Mendell J.R., Al-Zaidy S., Shell R., et al.: Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1713-1722. doi:10.1056/NEJM0A1706198
- [32] Al-Zaidy S.A., Kolb S.J., Lowes L., et al.: AVXS-101 (Onasemnogene A베parovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort. *J Neuromuscul Dis.* 2019; 6: 307-317. doi:10.3233/JND-190403
- [33] Mercuri E., Pera M.C., Scoto M., et al.: Spinal muscular atrophy — insights and challenges in the treatment era. *Nature Reviews Neurology* 2020 16:12. 2020; 16: 706-715. doi:10.1038/s41582-020-00413-4
- [34] Finkel R.S., Mercuri E., Meyer O.H., et al.: Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28: 197-207. doi:10.1016/J.NMD.2017.11.004
- [35] Mercuri E., Finkel R.S., Muntoni F., et al.: Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28: 103-115. doi:10.1016/J.NMD.2017.11.005
- [36] Kostera Pruszczyk A.: How real world data guides SMA management. Abstracts of the 8th Congress of the European Academy of Neurology, *European Journal of Neurology*, Volume 29, Supplement 1, June 2022 Address: https://www.ean.org/fileadmin/user_upload/ean/congress-2022/EAN2022AbstractBook.pdf
- [37] Calucho M., Bernal S., Alías L., et al.: Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018; 28: 208-215. doi:10.1016/J.NMD.2018.01.003
- [38] Kostera-Pruszczyk A., Napiórkowski Ł., Szymańska K., et al.: Spinal muscular atrophy: epidemiology and health burden in children — a Polish national healthcare database perspective before introduction of SMA-specific treatment. *Neurol Neurochir Pol.* 2021; 55: 479-484. doi:10.5603/PJNNS.A2021.0074
- [39] Wirth B., Herz M., Wetter A., et al.: Quantitative Analysis of Survival Motor Neuron Copies: Identification of Subtle SMN1 Mutations in Patients with Spinal Muscular Atrophy, Genotype-Phenotype Correlation, and Implications for Genetic Counseling. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 1340-1356. doi:10.1086/302369
- [40] Wijngaarde C.A., Brink R.C., de Kort F.A.S., et al.: Natural course of scoliosis and lifetime risk of scoliosis surgery in spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2019; 93: 149-158. doi:10.1212/WNL.0000000000007742